

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
14 février 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 02/12253 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : C07F 9/50, 15/00, B01J 31/24, C07B 53/00 // C07M 7:00

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/02550

(22) Date de dépôt international : 3 août 2001 (03.08.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0010269 3 août 2000 (03.08.2000) FR

(84) États désignés (*regional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : PPG-SIPSY [FR/FR]; Z.I. La Croix-Cadeau, B.P. 79, F-49240 Avrillé Cedex (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(72) Inventeurs; et

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : BULLIARD, Michel [FR/FR]; 87, rue Quinconce, F-49100 Angers (FR). LABOUE, Blandine [FR/FR]; Basclot, F-49440 Angrie (FR). ROUSSIASSE, Sonia [FR/FR]; Chemin de la Petite Armoire, F-49000 Ecouflant (FR).

(74) Mandataires : BREESE, Pierre etc.; Breese-Majerowicz, 3, avenue de l'Opéra, F-75001 Paris (FR).

(54) Title: USE OF CHIRAL DIPHOSPHINES AS OPTICALLY ACTIVE LIGANDS

**WO 02/12253 A1**

(54) Titre : UTILISATION DE DIPHOSPHINES CHIRALES COMME LIGANDS OPTIQUEMENT ACTIFS

(57) Abstract: The invention concerns the use of chiral diphosphines as optically active ligands for preparing diphosphino-metal complexes. The invention also concerns diphosphino-metal complexes comprising a chiral diphosphine as ligands and asymmetrical catalysis methods using said complexes. More particularly, the invention concerns the use of said diphosphino-metal complexes in asymmetrical hydrogenation or isomerization processes for the synthesis of organic products with desired chirality.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet l'utilisation de diphosphines chirales comme ligands optiquement actifs pour la préparation de complexes diphosphino-métalliques. L'invention se rapporte aussi aux complexes diphosphino-métalliques comprenant une diphosphine chirale comme ligand et les procédés de catalyse asymétriques mettant en oeuvre ces complexes. L'invention envisage plus particulièrement l'utilisation de ces complexes diphosphino-métalliques dans des procédés d'hydrogénéation ou d'isomérisation asymétrique pour la synthèse de produits organiques à chiralité voulue.

## UTILISATION DE DIPHOSPHINES CHIRALES COMME LIGANDS OPTIQUEMENT ACTIFS

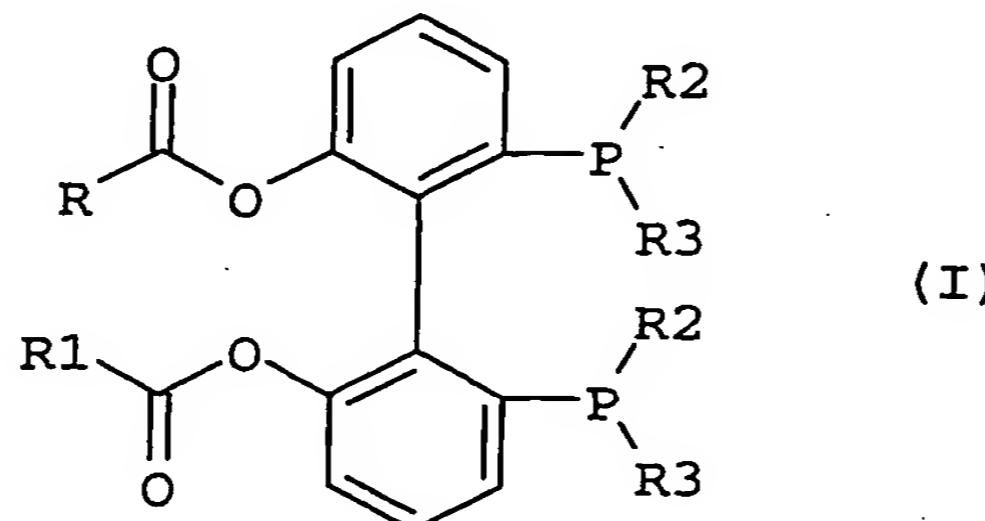
5

La présente invention a pour objet l'utilisation de diphosphines chirales comme ligands optiquement actifs pour la préparation de complexes diphosphino-métalliques. L'invention se rapporte aussi aux complexes diphosphino-métalliques comprenant une disphosphine chirale comme ligand et les procédés de catalyse asymétriques mettant en œuvre ces complexes. L'invention envisage plus particulièrement l'utilisation de ces complexes diphosphino-métalliques dans des procédés d'hydrogénéation ou d'isomérisation asymétrique pour la synthèse de produits organiques à chiralité voulue.

On connaît dans l'art antérieur, différents ligands utilisés pour la synthèse de complexes diphosphino-métalliques, ayant des propriétés catalytiques en hydrogénéation assymétrique. On peut citer par exemple le composé BINAP décrit par la société Takasago dans les demandes de brevet européen No. 444 930, No. 295 109, le composé MeOBIPHEP décrit par la société Hoffmann-La-Roche dans les demandes de brevet européen No. 398132 et PCT No. WO93/15090.

La demanderesse a maintenant conçu de nouveaux complexes diphosphino-métalliques comprenant une disphosphine chirale comme ligand optiquement actif tout particulièrement utiles pour la synthèse de produits organiques à chiralité voulue avec des rendements et une énantiосelectivité très élevés.

L'invention a donc pour objet l'utilisation d'une diphosphine chirale (R) ou (S) de formule (I) :



dans laquelle :

5            R et R<sub>1</sub>, identiques ou différents, représentent un groupement alkyle en C<sub>1-10</sub> saturé ou non, un groupement cycloalkyle en C<sub>3-9</sub>, saturé ou non, un groupement aryle en C<sub>5-10</sub>, lesdits groupements étant éventuellement substitués par un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C<sub>1-5</sub>, un amino tel que NH<sub>2</sub>, NHR<sub>4</sub>, N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, un sulfino, un sulfonyle, avec R<sub>4</sub> représentant un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements alkyle, cycloalkyle, aryle comprennant éventuellement un ou plusieurs hétéroatome tel que O, N, S, Si,

15            ou encore R et R<sub>1</sub>, ensemble, représentent un groupement alkyle substitué en C<sub>2-6</sub> saturé ou non, un groupement cycloalkyle en C<sub>3-9</sub>, saturé ou non, un groupement aryle en C<sub>5-10</sub>, lesdits groupements cycloalkyle ou aryle étant éventuellement substitués par un alkyle en C<sub>1-5</sub>, un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C<sub>1-5</sub>, un amino tel que NH<sub>2</sub>, NHR<sub>4</sub>, N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, un sulfino, un sulfonyle, avec R<sub>4</sub> représentant un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements alkyle, cycloalkyle, aryle comprennent éventuellement un ou plusieurs hétéroatome tel que O, N, S, Si ;

20            R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent un groupement cycloalkyle en C<sub>3-8</sub> saturé ou

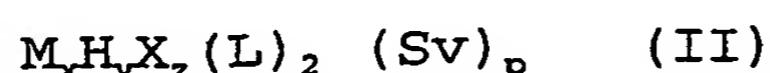
non, un aryle en C<sub>6-10</sub>, lesdits groupements étant éventuellement substitués par un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C<sub>1-5</sub>, un amino tel que NH<sub>2</sub>, NHR<sub>4</sub>, N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, un sulfino, un sulfonyle, avec R<sub>4</sub> représentant un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements cycloalkyle, aryle comprennant éventuellement un ou plusieurs hétéroatome tel que O, N, S, Si,

ou encore, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble un groupement carbocycle en C<sub>4-8</sub> saturé ou non, un groupement aryle en C<sub>6-10</sub>, lesdits groupements étant éventuellement substitués par un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C<sub>1-5</sub>, un amino tel que NH<sub>2</sub>, NHR<sub>4</sub>, N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, un sulfino, un sulfonyle, avec R<sub>4</sub> représentant un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements carbocycle, aryle comprennant éventuellement un ou plusieurs hétéroatome tel que O, N, S, Si ;

comme ligand optiquement actif pour la préparation d'un complexe diphosphino-métallique.

Les diphosphines chirales de formule (I) peuvent être utilisées selon l'invention pour la préparation de plusieurs types de complexes diphosphino-métalliques.

Un premier groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention répond à la formule (II) suivante :



dans laquelle,

M représente un métal tel que le ruthénium, le rhodium ou l'irridium ;

X représente un halogène tel que le chlore, le brome, le fluor ou l'iode ;

Sv représente une amine tertiaire, une cétone, un éther ;

L représente une diphosphine chirale (R) ou (S), de formule (I) ci-dessus ;

- 5           y est un nombre entier, égale à 0 ou 1 ;  
      x est un nombre entier, égale à 1 ou 2 ;  
      z est un nombre entier, égale à 1 ou 4 ;  
      p est un nombre entier, égale à 0 ou 1 .

10           Parmi les complexes diphosphino-métalliques de formule (II), l'invention envisage plus particulièrement les complexes de formules (IIA) et (IIB).

Les complexes de formule (IIA) sont ceux où y=0 et alors x=2, z=4 et p=1, ces complexes répondent à la formule (IIA) suivante :



dans laquelle M, X, L et Sv ont la même signification que dans la formule (II).

A titre d'exemples de complexes de formule (IIA), on peut citer :

20           -  $Ru_4Cl_2[(R) \text{ ou } (S) CH_3COO-Binap]_2 \cdot N(Et)_3$ , aussi désigné Di[2,2'-bis(diphenylphosphino) (R) ou (S)-6,6'-diacétoxybiphenyl]-tetrachloro diruthénium triethylamine,

25           -  $Ru_4Cl_2((Me)_2CHCOO-Binap)_2 \cdot N(Et)_3$ , aussi désigné Di[2,2'-bis(diphenylphosphino) (R) ou (S)-6,6'-diisobutanoyloxybiphenyl]-tetrachloro diruthénium triethylamine,

30           -  $Ru_4Cl_2((CH_3)_3CCOO-Binap)_2 \cdot N(Et)_3$ , aussi désigné Di[2,2'-bis(diphenylphosphino) (R) ou (S)-6,6'-ditrimethylacetoxybiphenyl]-tetrachloro diruthénium triethylamine,

- $Ru_4Cl_2((Me)_2CHCH_2COO-Binap)_2 \cdot N(Et)_3$ ,
- $Ru_4Cl_2(CH_3COO-Binap)_2 \cdot CO(Me)_2$ ,
- $Ru_4Br_2(CH_3COO-Binap)_2 \cdot N(Et)_3$ ,

- $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{Me})_2\text{CHCOO-Binap})_2 \cdot \text{N}(\text{Et})_3,$
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO-Binap})_2 \cdot \text{N}(\text{Et})_3,$
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{Me})_2\text{CHCH}_2\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{N}(\text{Et})_3,$
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{CH}_3\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2,$
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{Me})_2\text{CHCOO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2,$
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2,$
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{Me})_2\text{CHCH}_2\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2,$
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2,$
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2,$
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{C}_4\text{H}_3\text{OCOO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2,$
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{CO}(\text{Me})_2.$

5

10

Les composés de formule (IIB) sont ceux où  $y=1$  alors  $x=1$ ,  $z=1$  et  $p=0$ , ces complexes répondent à la formule (IIB) suivante :

15



dans laquelle M, X et L ont la même signification que dans la formule (II) et H représente un atome d'hydrogène.

Un deuxième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention répond à la formule (III) suivante :

20  
25

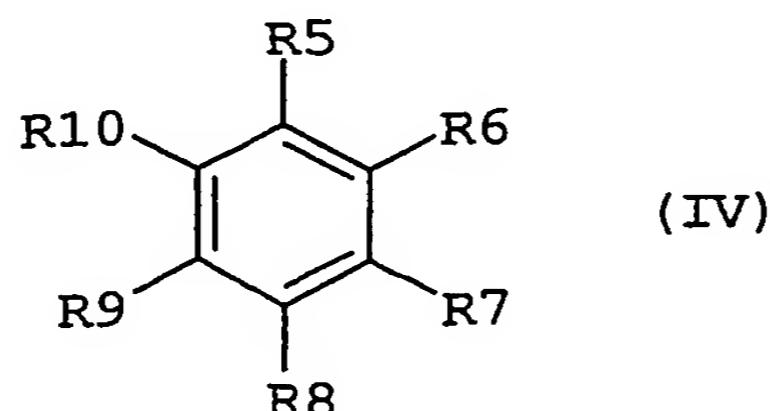
$$\text{MX}_j(\text{Ar})_m\text{LY}_n \quad (\text{III})$$

dans laquelle,

M, X, L ont la même signification que dans la formule (II) ;

30

Ar représente une oléfine telle que l'éthylène, le 1,3-butadiène, le cyclohexadiène, le norbonadiène, le cycloocta-1,5-diène, un pi-allyle, un nitrile tel que l'acetonitrile, un arène de formule (IV) :



où R5, R6, R7, R8, R9 et R10, identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C<sub>1-5</sub>, un groupement isoalkyle, un groupement tertioalkyle, un groupement alkoxy, lesdits groupements comprenant un ou plusieurs hétéroatomes comme O, N et Si ;

5

Y représente un anion, tel que ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup> ;

10

j est un nombre entier égale à 0 ou 1 ;

m est un nombre entier égale à 1,2 ou 4 ;

15

n est un nombre entier égale à 1 ou 2.

Un troisième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention répond à la formule (V) suivante :

15

[MX(P(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>(R<sub>12</sub>))L]<sub>2</sub> X (V)

dans laquelle

20

M, X et L ont les mêmes définitions que dans la formule (II), et R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub>, identiques ou différents, représentent un phényle ou un phényle substitué par un alkyle, un alkoxy ou un dialkylamino.

25

Un quatrième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention répond à la formule (VI) suivante :

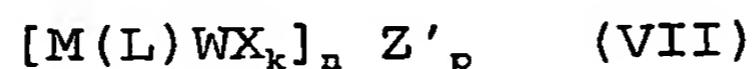
M(L)Z<sub>2</sub> (VI)

dans laquelle,

30

M et L ont la même signification que dans la formule (II) et Z représente un groupement acétate de formule R<sub>13</sub>COO<sup>-</sup>, diacetate de formule -OOCR<sub>13</sub>COO<sup>-</sup>, un aminoacétate de formule R<sub>13</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COO<sup>-</sup>, où R<sub>13</sub> représente un alkyle en C<sub>1-4</sub>, un halogénoalkyle en C<sub>1-4</sub>, un phényle substitué ou non.

Un cinquième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention répond à la formule (VII) suivante :



dans laquelle :

M, L et X ont la même signification que dans la formule (II) ;

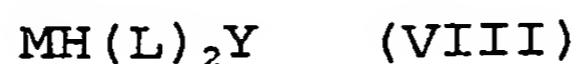
W représente du zinc, de l'aluminium, du titane ou de l'étain ;

Z' représente :

- soit un groupement acétate de formule  $R_{14}COO^-$  où  $R_{14}$  représente un alkyle en  $C_{1-4}$ , un halogénoalkyle  $C_{1-4}$ , un phényle substitué ou non, et dans ce cas  $n=1$  et  $p=2$ , et lorsque W est Zn alors  $k=2$ , lorsque W est Al alors  $k=3$ , et lorsque W est Ti ou Sn alors  $k=4$ ,

- soit une amine tertiaire, comme la triéthylamine, et dans ce cas  $n=2$  et  $p=1$ , et lorsque W est Zn alors  $k=4$ , lorsque W est Al alors  $k=5$  et lorsque W est Ti ou Sn alors  $k=6$ .

Un sixième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention répond à la formule (VIII) suivante :

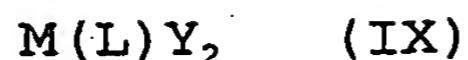


dans laquelle H représente un atome d'hydrogène, M et L ont la même signification que dans la formule (II) ;

Y représente un anion, tel que  $ClO_4^-$ ,  $BF_4^-$ ,  $PF_6^-$ .

Un septième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales

de formule (I) selon l'invention répond à la formule (IX) suivante :



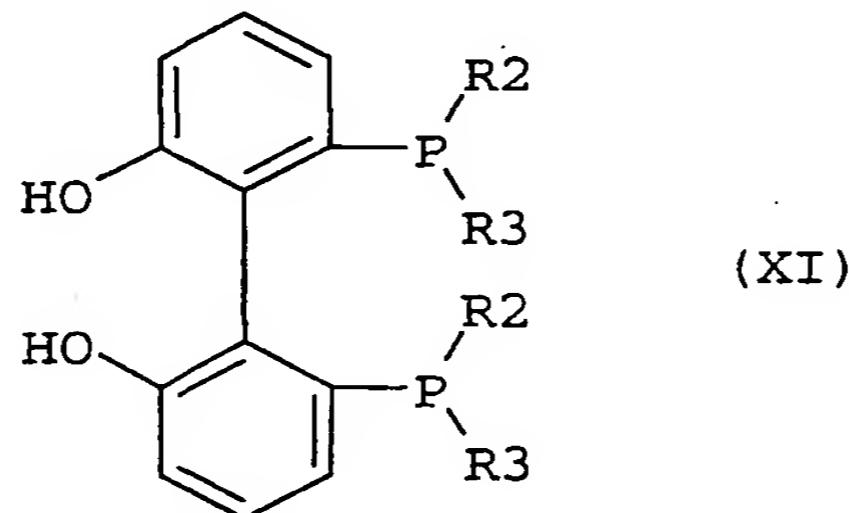
5 dans laquelle M et L ont la même signification que dans la formule (II) et Y représente un anion, tel que  $ClO_4^-$ ,  $BF_4^-$ ,  $PF_6^-$ .

10 Un huitième groupe de complexes diphosphino-métalliques préparés en utilisant les diphosphines chirales de formule (I) selon l'invention répond à la formule (X) suivante :



15 dans laquelle M et L ont la même signification que dans la formule (II) et Y représente un anion, tel que  $ClO_4^-$ ,  $BF_4^-$ ,  $PF_6^-$ .

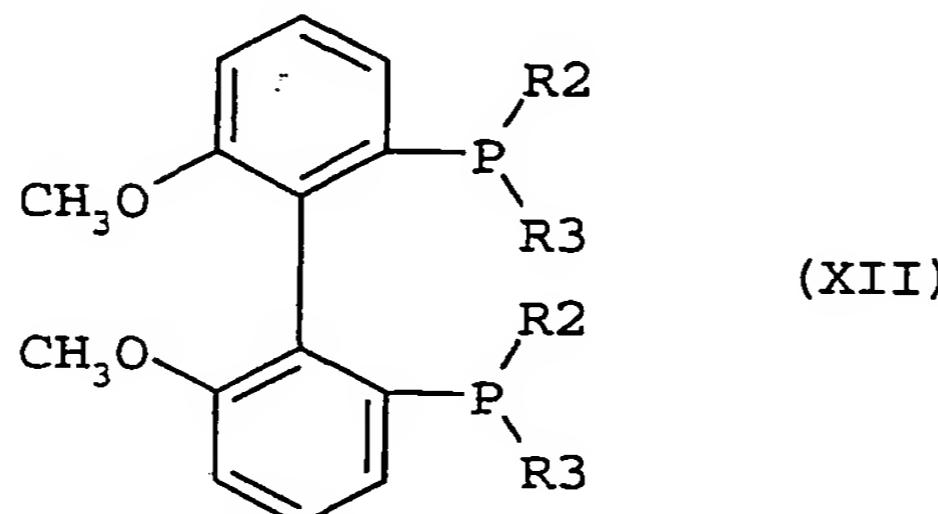
Les diphosphines chirales (R) ou (S) de formule (I) peuvent être préparées par des procédés bien connus de l'homme du métier à partir de composés de formule (XI) :



20 dans laquelle, R2 et R3 ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Ces procédés consiste à mettre en présence un composé de formule (XI) et un composé dérivé d'un halogénure d'acide de formule  $RCOX$  ou  $R_1COX$ , où R et R1 ont la même signification que dans la formule (I) et X ayant la même signification que dans la formule (II).

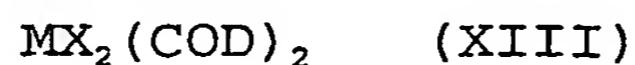
Le composé de formule (XI) est préparé, selon le procédé décrit dans la demande de brevet PCT No. WO9315090, à partir du composé de formule (XII) :



5           dans laquelle, R2 et R3 ont les mêmes significations que dans la formule (I).

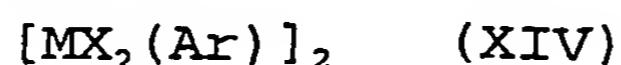
Les complexes de formules (II), (III) et (V) peuvent être préparés par analogie selon des méthodes décrites dans l'art antérieur.

10           En effet, selon le procédé décrit dans la demande de brevet européen No. 174 057, les complexes de formules (II) peuvent être préparés à partir d'un composé de formule (XIII) :



15           dans laquelle M, X ont les mêmes significations que dans la formule (II) et COD représente le cyclooctadiène.

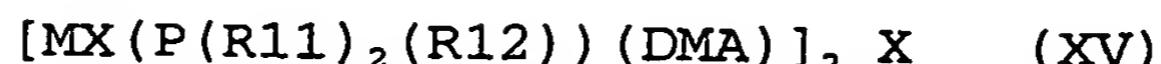
20           De même, selon le procédé décrit dans la demande de brevet européen No. 366 390, les complexes de formules (III) peuvent être préparés à partir d'un composé de formule (XIV) :



25           dans laquelle M, X et Ar ont les mêmes significations que dans la formule (III).

Enfin, selon le procédé décrit dans la demande de brevet européen No. 470 756, les composés de formules

(V) peuvent être préparés à partir d'un composé de formule (XV) :



5 dans laquelle M, X, R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> ont les mêmes définitions que dans la formule (V) et DMA représente le diméthylacetamide.

10 Les complexes de formules (VI), (VII), (VIII), (IX) et (X) peuvent également être préparés par analogie selon des méthodes décrites dans l'art antérieur.

15 En effet, les complexes de formules (VI) et (VII) peuvent être obtenus à partir des composés de formules (IIA) par analogie des procédés décrits dans les demandes de brevet européen No. 245 960 et No. 271 310. Les complexes de formules (VIII), (IX) et (X) peuvent être obtenus à partir des composés de formules (IIB) par analogie des procédés décrits dans les demandes de brevet européen No. 256 634, No. 245 959 et No. 271 310.

20 La présente invention concerne également les complexes diphosphino-métalliques de formules (II), (III), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) et (X), ainsi que leur utilisation comme catalyseur dans des procédés de catalyse asymétrique. Ainsi, l'invention envisage plus 25 particulièrement leur utilisation dans des procédés d'hydrogénéation asymétrique ou d'isomérisation asymétrique.

30 L'invention concerne tout spécialement leur utilisation dans un procédé d'hydrogénéation asymétrique de composés insaturés porteurs de groupements fonctionnels de formule (XVI) suivante :



dans laquelle :

A et B, sont différents et choisis parmi un  
 5 groupement alkyle en C<sub>1-5</sub>, un groupement aryle, un groupement hydroxycarbonyle en C<sub>1-7</sub>, un groupement alkoxy carbonyle en C<sub>1-7</sub>, un groupement aryloxycarbonyle en C<sub>1-10</sub>, un groupement halogenoalkyle en C<sub>1-7</sub>, un groupement hétéroaryl, un groupement cycloalkyle saturé ou non,  
 10 Lesdits groupements Alkyle, aryle, cycloalkyle comprenant éventuellement un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène comme le chlore, le fluor, le brome, un groupe -NO<sub>2</sub>, un alkyl en C<sub>1-5</sub>, un alkoxy en C<sub>1-5</sub>, un cycloalkyle en C<sub>1-7</sub>, fusionné ou non, un groupe aryle, fusionné ou non, éventuellement substitué par un halogène, un alkyl en C<sub>1-5</sub>,  
 15 un alkoxy en C<sub>1-5</sub>, lesdits groupements alkyle, cycloalkyl, aryl comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, N ou Si.

Ou encore A et B forment ensemble un groupement alkyle substitué en C<sub>2-6</sub>, un groupement cycloalkyle en C<sub>3-9</sub>, saturé ou non, un groupement aryle en C<sub>5-10</sub>, lesdits groupements étant éventuellement substitués par un alkyle en C<sub>1-5</sub>, un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C<sub>1-5</sub>, un amino tel que NH<sub>2</sub>, NHR<sub>4</sub>, N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, un sulfino, un sulfonyle, où R<sub>4</sub> représente un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements alkyle, cycloalkyle, aryle comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, N, S, Si ;

Q représente un oxygène, un groupe -NR<sub>16</sub>, -NOR<sub>16</sub> ou -C(R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>, où R<sub>16</sub> est choisi parmi un alkyl en

$C_{1-5}$ , un groupement aryl, un groupement hétéroaryle substitué par un alkyle en  $C_{1-4}$ .

5 Parmi les composés de formules (XVI), on peut citer à titre d'exemples non limitatifs, les composés suivants : les dérivés d'ene-acide ou ester, les dérivés d'ene-alcool ou ether, les dérivés d'ene-amide, les dérivés d'ene-amine, les dérivés de bêta-cetoacide ou ester, les dérivés de gamma-cetoacide ou ester, les dérivés de bêta, gamma-dicetoacide ou ester, les dérivés d'alpha-amido-bêta-cetoacide ou ester, les dérivés d'halogeno-cetone, les dérivés d'hydroxy ou alkoxy-cetone, les dérivés d'imine.

10 Un procédé d'hydrogénéation asymétrique préféré selon l'invention comprend le traitement d'un composé de formule (XVI), dans un solvant approprié, en présence d'un complexe catalytique de formules (II), (III), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) ou (X), en tant que catalyseur, dans les conditions opératoires préférentiellement les suivantes :

- 15
- Une température comprise entre 0 et +150 °C.
  - Une pression d'hydrogène entre 1 et 20 bars ou entre 1 et 100 bars.
  - Une quantité de catalyseur par rapport à la quantité de substrat comprise entre 1/50000 et 1/10, de préférence comprise 10/10000 et 1/10, tout préférentiellement 10/100 et 1/10.

20 La durée d'hydrogénéation sera en général supérieure ou égale à 1 heure. En fonction du substrat et du catalyseur, elle pourra, par exemple, être comprise entre 1 heure et 70 heures.

25 Tout solvant peut être utilisé, isolé ou en mélange, pour autant qu'il puisse dissoudre le substrat et n'affecte pas la réaction. Parmi les solvants susceptibles d'être utilisés dans le procédé ci-dessus, on peut citer

l'eau, un hydrocarbure comme l'hexane, l'heptane, l'octane, le nonane, le décane, le benzène, le toluène et le xylène, un ether comme le tetrahydrofurane, le tetrahydropyrane, le dioxane, le dimethoxyethane, le diisopropyl éther et le diéthylène glycol dimethyl éther, un ester comme un formate ou un acétate d'alkyle comme le formate d'éthyle, l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle et le propionate d'éthyle, une cétone comme l'acétone, le diéthylcétone, le diisopropylcétone, le methylisobutylcétone, le méthylethylcétone et l'acetylacétone, un alcool comme le méthanol, l'éthanol, le n-propanol et l'iso-propanol, un nitrile comme l'acetonitrile, un halogénure d'alkyle comme le dichlorométhane, le chloroforme et le 1,2-dichloroethane, une amine comme la diméthylamine, la triéthylamine, le diisobutylamine, la triéthylamine, la N-methylpipéridine, l'ethyldiisopropylamine, la N-methylcyclohexylamine et la pyridine, un acide organique comme l'acide acétique, l'acide propionique et l'acide formique, un amide comme la diméthylformamide et la N-méthylformamide.

Lors de la mise en œuvre de la réaction, on recommande d'utiliser le substrat à une concentration, dans le solvant de 0,1 à 2 moles/litre.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront dans les exemples qui suivent donnés à titre non limitatif.

#### I - Préparation des ligands.

Exemple 1 : Préparation du ligand(R)-HOBIPHEP :  
(R)-6,6'-Dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl bis(diphenylphosphine).

On applique le procédé décrit dans la demande de brevet PCT No. WO9315090.

Le composé (R)-HOBIPHEP est obtenu avec un rendement quantitatif.

5                   Exemple 2 : Préparation du ligand (R)-CH<sub>3</sub>COOBIPHEP (Abrégé A) : (R)-6,6'-acetoxybiphenyl-2,2'-diyl bis(diphenylphosphine).

Sous azote, dans un ballon tetracol de 250 ml, mettre en suspension le (R)-HOBIPHEP (5,65 g ; 1,01.10<sup>-2</sup> mol) dans 100ml de DMF. Additionner à 20/24°C du K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7 g). Après 10 mn d'agitation, introduire lentement au goutte à goutte, le chlorure d'acetyle (1,7 g ; 2,14.10<sup>-2</sup> mol). On maintient à une température de 24/25 °C pendant 48 heures.

10                  On concentre le milieu réactionnel. Le résidu est repris avec une solution de 220 ml d'acétate d'éthyle et de 50 ml d'eau.

15                  Après décantation, on lave la phase organique avec une solution de chlorure de sodium (3 fois 30 ml). La phase organique est séchée, filtrée puis concentrée sous vide.

20                  On obtient 4,5 g de produit sous forme de cristaux marrons clairs.

25                  Le produit est purifié par chromatographie sur colonne. Eluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ Hexane (1/2)

On obtient 3,35 g de produit sous forme de cristaux blancs.

Rdt: 59 % en produit purifié.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> : + 52,4 °

30                  Spectre RMN <sup>1</sup>H : 7,4-7,05 ppm (m, 26H, H arom.) ; 1,7 ppm (s, 6H, CH<sub>3</sub>CO).

Spectre RMN <sup>13</sup>C : 168,9 (CO) ; 122,8-148,9 (C arom.) ; 20,5 (C méthyle).

Exemple 3 : Préparation du ligand (R)-  
(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCOOBIPHEP (Abrégé B) : (R)-6,6'-isobutanoyloxy  
biphenyl-2,2'-diyl bis(diphenylphosphine).

Dans un ballon tetracol de 250 ml, sous agitation, on met en suspension le (R)-HOBIPHEP (4 g ; 7,21.10<sup>-3</sup> mol) dans 72 ml du THF. On refroidit le milieu à -20°C et on additionne du NaH (0,61 g ; 0,025 mol). Le milieu est laissé sous agitation, à -20°C, pendant 1 heure. On refroidit le milieu à -30°C, pour additionner goutte à goutte, le chlorure de l'isobutyrique acide à 98 % (1,6 ml ; 0,025 mol). On laisse le milieu remonter à la température ambiante soit 20 °C (au bout d'1 heure). Le milieu est hydrolysé avec 50 ml d'eau. La réaction est exothermique. On extrait avec 40 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau (20 ml) puis avec une solution aqueuse de chlorure de sodium (2 fois 20 ml). La phase organique est séchée, filtrée puis concentrée sous vide.

On obtient 5,6 g de produit sous forme d'une gomme marron.

Le produit est purifié par chromatographie sur colonne. Eluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ Hexane (1/2)

On obtient 2,36 g de produit sous forme de cristaux blancs.

Rdt: 31,4 % en produit purifié.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> : + 49,6 °

Spectre RMN <sup>1</sup>H : 7,2-7,55 ppm (m, 26H, H arom.) ; 2,2-2,35 ppm (m, 2H, -CH-) , 0,8-1,05 ppm (m, 12H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-).

Spectre RMN <sup>13</sup>C : 175 (CO) ; 123-149 (C arom.) ; 34 (CH-) ; 19 (C méthyle).

Exemple 4 : Préparation du ligand (R)-  
(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCOOBIPHEP (Abrégé C) : (R)-6,6'-  
tertiobutanoyloxybiphenyl-2,2'-diyl bis(diphenylphosphine).

Selon le même procédé que l'exemple 2.

Rdt: 58 %.

Spectre RMN  $^1\text{H}$  : 7,05-7,4 ppm (m, 26H, H arom.) ;  
0,8 ppm (m, 18H, (CH<sub>3</sub>)).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  : 176 (CO) ; 122,8-149 (C arom.) ; 39,5 (C) ; 28 (C méthyle).

Exemple 5 : Préparation du ligand (R) -

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>COOBIPHEP (Abrégé D) : (R)-6,6'-isovaleroyloxybiphenyl-2,2'-diyl bis(diphenylphosphine).

Selon le mode opératoire de l'exemple 3.

Le milieu réactionnel est laissé 24 heures à 20°C, avant l'hydrolyse.

On obtient 5,1 g de produit sous forme d'huile.

Après purification par chromatographie sur colonne. Eluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ Hexane (1/2)

On obtient 1,7 g de produit sous forme de cristaux blancs.

Rdt: 37 % en produit purifié.

Spectre RMN  $^1\text{H}$  : 7,2-7,55 ppm (m, 26H, H arom.) ;  
1,85-2,05 ppm (m, 6H, CH<sub>2</sub>CH-) ; 0,95 ppm (d, 12H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  : 171 (CO) ; 123-149,4 (C arom.) ; 43,1 (CH-) ; 25,6 (CH<sub>2</sub>) ; 22,7 (C méthyle).

Exemple 6 : Préparation du ligand (R) -

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COOBIPHEP (Abrégé E) : (R)-6,6'-benzoyloxybiphenyl-2,2'-diyl bis(diphenylphosphine).

Dans un tétracol de 500 ml, sous azote, mettre NaH (2,6 g ; 0,108 mol) dans du THF (64 ml).

Additionner à 20 °C, le (R)-HOBIPHEP (0,0257 mol) en solution dans du DMF (64 ml) pendant 45 mn. Laisser sous agitation à 20 °C pendant 1 heure. Refroidir le milieu à -40°C. Introduire le chlorure de benzoyle (8,18 ml source

Fluka) au goutte à goutte pendant 20 mn. Maintenir le milieu à -40/45 °C pendant 45 mn.

5 Additionner une solution à 10 % d'acide chlorhydrique (75 ml).

Laisser remonter la température à 0°C durant l'introduction.

10 L'hydrolyse terminée, ramener à la température ambiante. Extraire le milieu avec de l'acetate d'éthyle (50 ml et 40 ml). Laver la phase organique à l'eau (2 fois 20 ml). La phase organique est séchée, filtrée puis concentrée sous vide.

On obtient le produit attendu sous forme d'huile marron.

15 Après purification par chromatographie sur colonne. Eluant : Hexane puis Toluène.

On obtient le produit sous forme de cristaux blancs.

Rdt: 55,2 % en produit purifié.

Spectre RMN  $^1\text{H}$  : 7-7,55 ppm (m, H arom.)

20 Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  : 164 (CO) ; 123-149 (C arom.).

Exemple 7 : Préparation du ligand (R)-

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{COOBIPHEP}$  (Abrégé 7) : (R)-6,6'-Cyclohexanoyloxybiphenyl-2,2'-diyl bis(diphenylphosphine).

25 Selon le même procédé que celui de l'exemple 6, sans purification par chromatographie sur colonne.

On obtient le produit sous forme de cristaux blancs.

Rdt: 52,5 % en produit.

30 Spectre RMN  $^1\text{H}$  : 7,15-7,5 ppm (m, 26H, H arom.) ; 1,9 ppm (m, 2H, -CH-), 1-1,6 ppm (m, 20H, -(CH<sub>2</sub>)-).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  : 172 (CO) ; 123-149,5 (C arom.) ; 43 (CH-) ; 26 et 28 ppm (CH<sub>2</sub>).

Exemple 8 : Préparation du ligand (R) -

(C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O)COOBIPHEP (Abrégé G) : (R)-6,6'-2-  
Furanoyloxybiphenyl-2,2'-diyl bis(diphenylphosphine).

Selon le même procédé que celui de l'exemple 6,  
5 avec purification par chromatographie sur colonne. Eluant  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

On obtient le produit sous forme de cristaux  
blancs ou jaunes pâles.

Rdt: 84,2 % en produit purifié.

10 Spectre RMN <sup>1</sup>H : 7,6-6,35 ppm (m, H arom.+ H  
furyl).

Spectre RMN <sup>13</sup>C : 156 (CO) ; 110-149 (C arom.).

Exemple 9 : Préparation du ligand (R) -

CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>COOBIPHEP (Abrégé H) : (R)-6,6'-  
Methoxyacetyloxybiphenyl-2,2'-diyl bis(diphenylphosphine).

Selon le même procédé que celui de l'exemple 6  
sans purification par chromatographie sur colonne.

20 On obtient le produit sous forme de cristaux  
blancs ou jaunes pâles.

Rdt: 34,8 % en produit.

Spectre RMN <sup>1</sup>H : 7,4-7,08 ppm (m, 26H, H arom.) ;  
3,6 ppm (s, 4H, -OCH<sub>2</sub>O-) ; 3,25 ppm (s, 6H, CH<sub>3</sub>O-).

25 Spectre RMN <sup>13</sup>C : 169 (CO) ; 123-149 (C arom.) ;  
69 (CH<sub>2</sub>O-) ; 60 (C méthoxy).

II - Préparation de catalyseurs.

N° exp.	Formule R=R1	Abrégé	Nom
10	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	(R)-cA1	(R)-AcetyloxyBIPHEPRuBr <sub>2</sub> .acétone
11	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	(R)-cA	(R)-AcetyloxyBIPHEPRu(OAc) <sub>2</sub>
12	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCO <sub>2</sub>	(R)-cB	(R)-Iso-propanoyloxyBIPHEPRu(OAc) <sub>2</sub>
13	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCO <sub>2</sub>	(R)-cB	(R)-Iso-propanoyloxyBIPHEPRuBr <sub>2</sub>

14	$(CH_3)_3CCO_2$	(R)-cC	Tertio-butanoyloxyBIPHEPRuBr <sub>2</sub>
15	$(CH_3)_2CHCH_2CO_2$	(R)-cD	Iso-valeroxyloxyBIPHEPRuBr <sub>2</sub>
16	$C_6H_5CO_2$	(R)-cE	BenzoyloxyBIPHEPRuBr <sub>2</sub>
17	$C_6H_{11}CO_2$	(R)-cF	CyclohexanoyloxyBIPHEPRuBr <sub>2</sub>
18	$C_4H_3OCO_2$	(R)-cG	2-FuranoyloxyBIPHEPRuBr <sub>2</sub>
19	$CH_3OCH_2CO_2$	(R)-cH	MethoxyacetyloxyBIPHEPRuBr <sub>2</sub>

Exemple 10 : Préparation du catalyseur : Le complexe  $[RuBr_2(R-CH_3COOBIPHEP)]_2 \cdot acetone$ .

5 Dans une bombe à hydrogénéation, introduire le ligand (R)-  $CH_3COOBIPHEP$  (20,8 mg ; 0,032 mol) et du 1,5-bis methylallylcyclooctadiène ruthénium (8,4 mg ; 0,026 mol) dans 1,5 ml d'acétone. On additionne ensuite, via une seringue, de l'acide bromhydrique en solution dans du méthanol (0,128 ml d'une solution 0,5 M). On laisse 15 mn à 10 20 °C, sous agitation.

On obtient une solution catalytique du complexe  $[RuBr_2(R-CH_3COOBIPHEP)]_2 \cdot acetone$ .

15 Exemple 11 : Préparation du catalyseur : Le complexe  $Ru(R-CH_3COOBIPHEP)(OAc)_2$ .

Dans un tétracol de 100 ml, sous azote, introduire le ligand (R)-  $CH_3COOBIPHEP$  (8 g) dans du toluène (50 ml).

20 Additionner l'acetate de sodium (4,48 g), le ruthénium cyclooctadiène dichlorure (CODRuCl<sub>2</sub>) (3,85 g).

Additionner rapidement l'acide acétique (15,5 g). On chauffe au reflux (93 °C) pendant 22 heures.

25 Refroidir à 65 °C. Distiller sous vide, l'azéotrope acide acétique/toluène. Recharger en toluène (40 ml) pour entraîner l'acide acétique jusqu'à un volume résiduel de 20 ml.

Refroidir à 50°C et introduire de l'acétone (112 ml). Laisser refroidir à 20°C et agiter pendant 1 heure.

Filtrer et concentrer le filtrat. Le résidu est repris avec du toluène puis concentrer (2 fois 20 ml).

A 70 °C, additionner goutte à goutte au concentrat, sous agitation, de l'heptane (52 ml) (durée de l'addition 52 min.).

Laisser refroidir à 20 °C.

Filtrer et rincer avec de l'heptane (2 fois 20 ml). Sécher sous cloche.

On obtient des cristaux vert-foncé.

Rdt: 30,2 %.

Analyse élémentaire : 58,6 % C ; 4,6 % H.

15

Exemple 12 : Préparation du catalyseur : Le complexe Ru(R)- $(CH_3)_2CHCOOBIPHEP)(OAc)_2$ .

Selon le même procédé que celui de l'exemple 11. On obtient des cristaux vert-foncé.

20

Rdt: 83 %.

Les exemples 13 à 19 suivent le même procédé que celui de l'exemple 10.

25

III - Application en hydrogénéation asymétrique.

Exemple 20 : Hydrogénéation asymétrique de l'ethylbenzoylacétate. Ligand du catalyseur : A.



A la solution catalytique de l'exemple 10, on additionne du benzoylacetaate d'éthyle (0,5 g ; 0,0026 mol) et 5 ml d'éthanol. On met sous une pression de 20 bars d'hydrogène. Le milieu est chauffé à 50°C et laissé 22 heures sous agitation.

5

On concentre le milieu.

On obtient 0,54 g de produit sous forme d'un liquide brun.

10

Rdt : Pureté chimique : 82 %

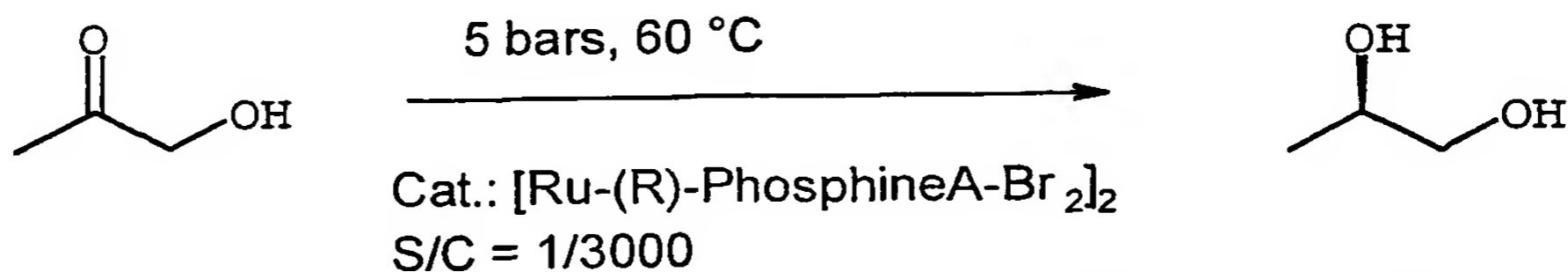
e.e. : 97,8 %

Exemples 21 à 23 : Même mode opératoire que celui de l'exemple 20 avec les ligands B, C ou D.

Ex.	L*ligand	Catal.	Cond. Op.	Rdt	e.e
21	B	[RuL*Br <sub>2</sub> ]	S/C = 100		95,7
22	D	[RuL*Br <sub>2</sub> ]	idem		95,8
23	C	[RuL*Br <sub>2</sub> ]	idem		96,2

15

Exemple 24 : Hydrogénéation asymétrique du composé hydroxyacetone. Ligand A.



On effectue le même procédé que celui de l'exemple 20 en tenant compte de la pression d'hydrogène, de la température et du rapport substrat/catalyseur (S/C) indiqué dans la réaction.

20

On obtient le produit attendu sous forme d'un liquide brun.

25

Rdt : Pureté chimique : 72,7 %

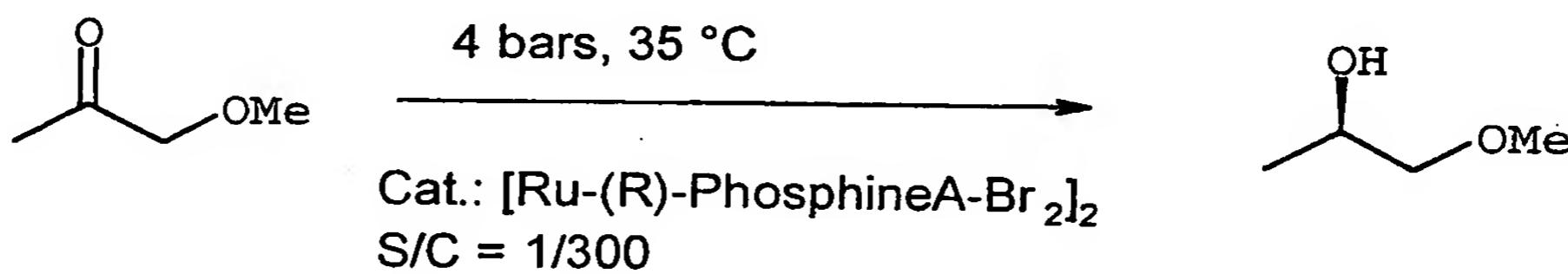
e.e. : 96,1 %

Exemples 25 à 33 : Même mode opératoire que celui de l'exemple 24 avec les ligands B, C, D, E, F, G ou H . Catalyseur [RuL\*Br<sub>2</sub>].

Ex.	L*ligand	S/C	Rdt	e.e
25	B	1/3000	Quantitatif	95,7
26	D	1/3000	idem	95,8
27	C	1/3000	idem	96,2
28	A	1/1000	idem	95,5
29	C	1/1000	idem	96,1
30	E	1/1000	idem	96,6
31	F	1/1000	idem	96,5
32	G	1/1000	idem	95,5
33	H	1/1000	idem	96,6

5

Exemple 34 : Hydrogénéation asymétrique du composé hydroxyacétone.



On effectue le même procédé que celui de l'exemple 20 en tenant compte de la pression d'hydrogène, de la température et du rapport substrat/catalyseur (S/C) indiqué dans la réaction.

On obtient le produit attendu sous forme d'un liquide brun.

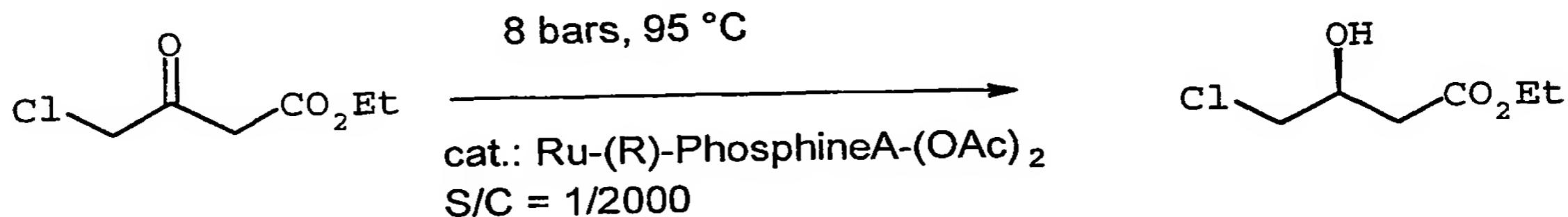
15

Rdt : 80-95 % e.e. : 97 %

Exemples 35 à 39 : Même mode opératoire que celui de l'exemple 34 avec les ligands B, C , D, E, F, G ou H . Catalyseur [RuL\*Br<sub>2</sub>].

Ex.	L*ligand	Rdt	e.e
35	C	80-95%	97,2
36	E	idem	97,6
37	F	idem	97,2
38	G	idem	97,9
39	H	idem	97,5

Exemple 40 : Hydrogénéation asymétrique du composé 4-chloroacétoacétate.



5

On effectue le même procédé que celui de l'exemple 20 en tenant compte de la pression d'hydrogène, de la température et du rapport substrat/catalyseur (S/C) indiqué dans la réaction.

10 On obtient le produit attendu sous forme d'une huile.

Rdt : Quantitatif      Pureté chimique : 52 %  
 e.e. : 94 %.

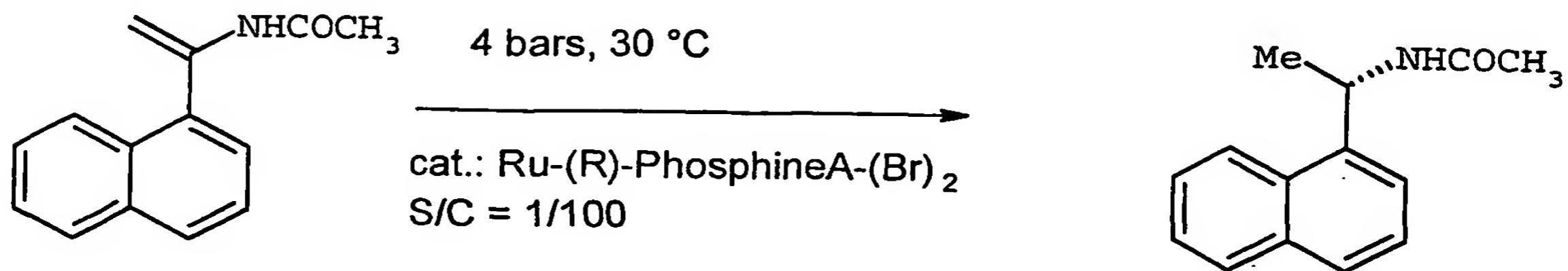
15 Exemples 41 : Même mode opératoire que celui de l'exemple 40 avec le ligand B. Catalyseur [RuL\*Br<sub>2</sub>].

Ex.	L*ligand	Catal.	S/C	Rdt	e.e
41*	B	[RuL*Br <sub>2</sub> ]	1/4000	Quantitatif	98,4

\* : condition de température : 75 °C

20

Exemple 42 : Hydrogénéation asymétrique du composé Acetamide, N-[1-(2-naphthalenyl)ethenyl]. Ligand A.



On effectue le même procédé que celui de l'exemple 20 en tenant compte de la pression d'hydrogène, de la température et du rapport substrat/catalyseur (S/C) indiqué dans la réaction.

On obtient le produit attendu sous forme d'une huile orange.

Rdt : 80-90 e.e. : 85,8 %.

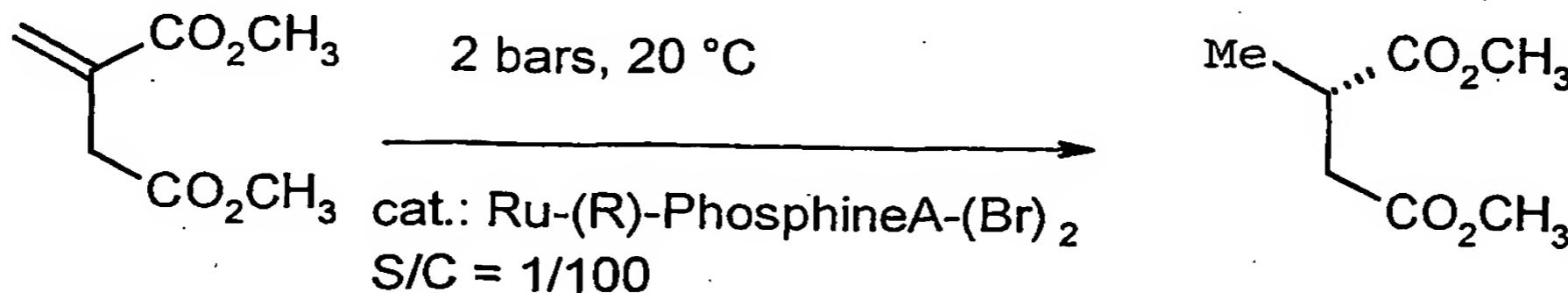
10

Exemples 43 à 47 : Même mode opératoire que celui de l'exemple 42 avec les ligands B, C, E, F et G.  
Catalyseur [RuL\*Br<sub>2</sub>].

Ex.	L*ligand	Rdt	e.e
43	B	80-90 %	87,5 %
44	C	idem	91,2 %
45	E	idem	90,8 %
46	F	idem	88,7 %
47	G	idem	89,7 %

15

Exemple 48 : Hydrogénéation asymétrique du composé Itaconate de diméthyl. Ligand A.



On effectue le même procédé que celui de l'exemple 20 en tenant compte de la pression d'hydrogène, de la température et du rapport substrat/catalyseur (S/C) indiqué dans la réaction.

5 On obtient le produit attendu sous forme d'un liquide brun.

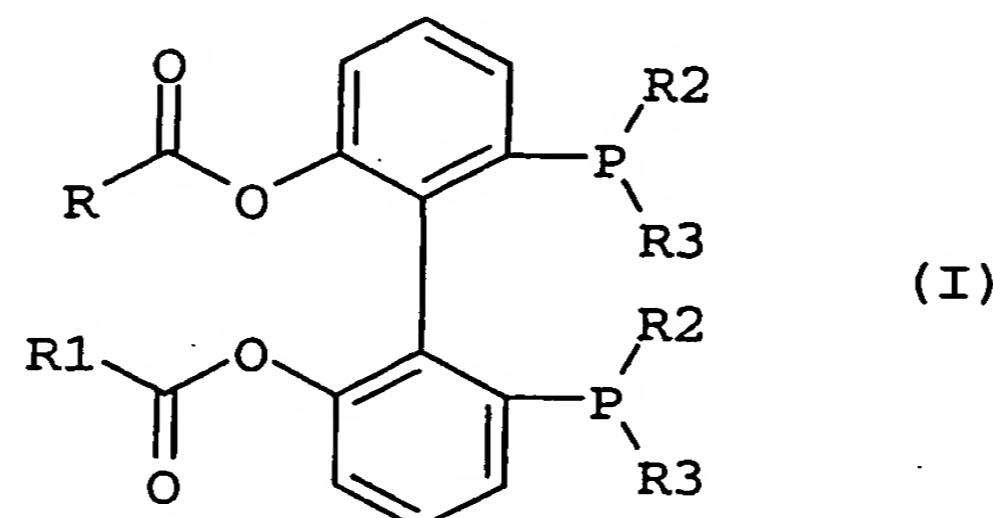
Rdt : 80-90 % e.e. : 97,4 %.

10 Exemples 49 à 53 : Même mode opératoire que celui de l'exemple 48 avec les ligands C, E, F, G et H.  
Catalyseur [RuL\*Br<sub>2</sub>].

Ex.	L*ligand	Rdt	e.e
49	C	80-90 %	97,6 %
50	E	idem	96,4 %
51	F	idem	97,7 %
52	G	idem	93,2 %
53	H	idem	97,3 %

## REVENDICATIONS

1) Utilisation d'une diphosphine chirale (R) ou (S) de formule (I) :



5

dans laquelle :

R et R<sub>1</sub>, identiques ou différents, représentent un groupement alkyle en C<sub>1-10</sub> saturé ou non, un groupement cycloalkyle en C<sub>3-9</sub>, saturé ou non, un groupement aryle en C<sub>5-10</sub>, lesdits groupements étant éventuellement substitués par un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C<sub>1-5</sub>, un amino tel que NH<sub>2</sub>, NHR<sub>4</sub>, N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, un sulfino, un sulfonyle, avec R<sub>4</sub> représentant un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements alkyle, cycloalkyle, aryle comprennant éventuellement un ou plusieurs hétéroatome tel que O, N, S, Si,

ou encore R et R<sub>1</sub>, ensemble, représentent un groupement alkyle substitué en C<sub>1-10</sub>, saturé ou non, un groupement cycloalkyle en C<sub>3-9</sub>, saturé ou non, un groupement aryle en C<sub>5-10</sub>, lesdits groupements cycloalkyle et aryle étant éventuellement substitués par un alkyle en C<sub>1-5</sub>, un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C<sub>1-5</sub>, un amino tel que NH<sub>2</sub>, NHR<sub>4</sub>, N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, un sulfino, un sulfonyle, avec R<sub>4</sub> représentant un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements alkyle, cycloalkyle, aryle comprennent éventuellement un ou plusieurs hétéroatome tel que O, N, S, Si ;

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent un groupement cycloalkyle en C<sub>3-8</sub> saturé ou non, un aryle en C<sub>6-10</sub>, lesdits groupements étant éventuellement substitués par un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C<sub>1-5</sub>, un amino tel que NH<sub>2</sub>, NHR<sub>4</sub>, N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, un sulfino, un sulfonyle, avec R<sub>4</sub> représentant un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements cycloalkyle, aryle comprennant éventuellement un ou plusieurs hétéroatome tel que O, N, S, Si,

ou encore, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble un groupement carbocycle en C<sub>4-8</sub> saturé ou non, un groupement aryle en C<sub>6-10</sub>, lesdits groupements étant éventuellement substitués par un halogène, un hydroxy, un alkoxy en C<sub>1-5</sub>, un amino tel que NH<sub>2</sub>, NHR<sub>4</sub>, N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, un sulfino, un sulfonyle, avec R<sub>4</sub> représentant un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements carbocycle, aryle comprennant éventuellement un ou plusieurs hétéroatome tel que O, N, S, Si ;

comme ligand optiquement actif pour la préparation d'un complexe diphosphino-métallique.

2) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique répond à la formule (II) suivante :

M<sub>x</sub>H<sub>y</sub>X<sub>z</sub>(L)<sub>2</sub> (Sv), (II)

dans laquelle,

M représente un métal tel que le ruthénium, le rhodium ou l'irridium ;

X représente un halogène tel que le chlore, le brome, le fluor ou l'iode ;

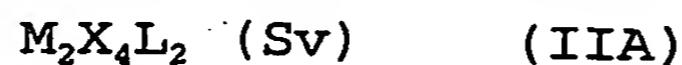
Sv représente une amine tertiaire, une cétone, un éther ;

L représente une diphosphine chirale (R) ou (S), de formule (I) définie dans la revendication 1;

y est un nombre entier, égale à 0 ou 1 ;  
x est un nombre entier, égale à 1 ou 2 ;  
z est un nombre entier, égale à 1 ou 4 ;  
p est un nombre entier, égale à 0 ou 1 .

5

3) Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique répond à la formule (IIA) suivante :



10 dans laquelle M, X, L et Sv ont la même signification que dans la formule (II) définie à la revendication 2.

15 4) Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique est choisi parmi :

20 -  $\text{Ru}_4\text{Cl}_2[(R) \text{ ou } (S) \text{CH}_3\text{COO-Binap}]_2 \cdot N(\text{Et})_3$ , aussi désigné Di[2,2'-bis(diphenylphosphino)(R) ou (S)-6,6'-diacétoxybiphenyl]-tetrachloro diruthénium triethylamine,

-  $\text{Ru}_4\text{Cl}_2((\text{Me})_2\text{CHCOO-Binap})_2 \cdot N(\text{Et})_3$ , aussi désigné Di[2,2'-bis(diphenylphosphino)(R) ou (S)-6,6'-diisobutanoyloxybiphenyl]-tetrachloro diruthénium triethylamine,

25 -  $\text{Ru}_4\text{Cl}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO-Binap})_2 \cdot N(\text{Et})_3$ , aussi désigné Di[2,2'-bis(diphenylphosphino)(R) ou (S)-6,6'-ditrimethylacetoxylbiphenyl]-tetrachloro diruthénium triethylamine,

- 30
- $\text{Ru}_4\text{Cl}_2((\text{Me})_2\text{CHCH}_2\text{COO-Binap})_2 \cdot N(\text{Et})_3$ ,
  - $\text{Ru}_4\text{Cl}_2(\text{CH}_3\text{COO-Binap})_2 \cdot CO(\text{Me})_2$ ,
  - $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{CH}_3\text{COO-Binap})_2 \cdot N(\text{Et})_3$ ,
  - $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{Me})_2\text{CHCOO-Binap})_2 \cdot N(\text{Et})_3$ ,
  - $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO-Binap})_2 \cdot N(\text{Et})_3$ ,
  - $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{Me})_2\text{CHCH}_2\text{COO-Binap})_2 \cdot N(\text{Et})_3$ ,

- $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{CH}_3\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{CO(Me)}_2$ ,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{Me})_2\text{CHCOO-Binap})_2 \cdot \text{CO(Me)}_2$ ,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{CH}_3)_3\text{CCOO-Binap})_2 \cdot \text{CO(Me)}_2$ ,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2((\text{Me})_2\text{CHCH}_2\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{CO(Me)}_2$ ,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{CO(Me)}_2$ ,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{CO(Me)}_2$ ,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{C}_4\text{H}_3\text{OCOO-Binap})_2 \cdot \text{CO(Me)}_2$ ,
- $\text{Ru}_4\text{Br}_2(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{COO-Binap})_2 \cdot \text{CO(Me)}_2$ .

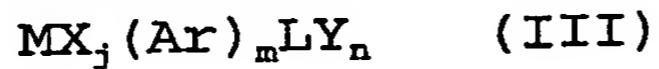
5

10 5) Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique répond à la formule (IIB) suivante :



15 dans laquelle M, X et L ont la même signification que dans la formule (II) définie à la revendication 2 et H représente un atome d'hydrogène.

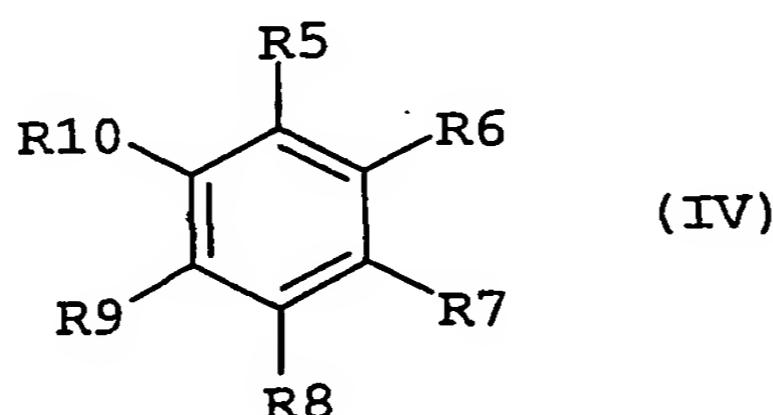
20 6) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique répond à la formule (III) suivante :



dans laquelle,

M, X, L ont la même signification que dans la formule (II) définie à la revendication 2;

25 Ar représente une oléfine telle que l'éthylène, le 1,3-butadiène, le cyclohexadiène, le norbonadiène, le cycloocta-1,5-diène, un pi-allyle, un nitrile tel que l'acetonitrile, un arène de formule (IV) :



où R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub>, identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C<sub>1-5</sub>, un groupement isoalkyle, un groupement tertioalkyle, un groupement alkoxy, lesdits groupements comprenant un ou plusieurs hétéroatomes comme O, N et Si ;

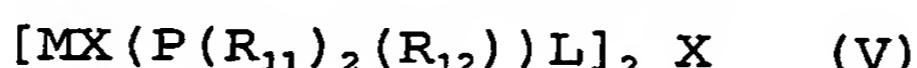
Y représente un anion, tel que ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup> ;

j est un nombre entier égale à 0 ou 1 ;

m est un nombre entier égale à 1,2 ou 4 ;

n est un nombre entier égale à 1 ou 2.

7) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique répond à la formule (V) suivante :



dans laquelle

M, X et L ont les mêmes définitions que dans la formule (II) définie à la revendication 2, et R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub>, identiques ou différents, représentent un phényle ou un phényle substitué par un alkyle, un alkoxy ou un dialkylamino.

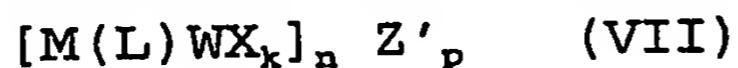
8) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique répond à la formule (VI) suivante :



dans laquelle,

M et L ont la même signification que dans la formule (II) définie à la revendication 2 et Z représente un groupement acétate de formule R<sub>13</sub>COO<sup>-</sup>, diacetate de formule OOOCR<sub>13</sub>COO<sup>-</sup>, un aminoacétate de formule R<sub>13</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COO<sup>-</sup>, où R<sub>13</sub> représente un alkyle en C<sub>1-4</sub>, un halogénoalkyle en C<sub>1-4</sub>, un phényle substitué ou non.

9) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique répond à la formule (VII) suivante :



5

dans laquelle :

M, L et X ont la même signification que dans la formule (II) définie à la revendication 2;

W représente du zinc, de l'aluminium, du titane ou de l'étain ;

10

Z' représente :

- soit un groupement acétate de formule  $R_{14}COO^-$  où  $R_{14}$  représente un alkyle en  $C_{1-4}$ , un halogénoalkyle  $C_{1-4}$ , un phényle substitué ou non, et dans ce cas  $n=1$  et  $p=2$ , et lorsque W est Zn alors  $k=2$ , lorsque W est Al alors  $k=3$ , et lorsque W est Ti ou Sn alors  $k=4$ ,

15

- soit une amine tertiaire, comme la triéthylamine, et dans ce cas  $n=2$  et  $p=1$ , et lorsque W est Zn alors  $k=4$ , lorsque W est Al alors  $k=5$  et lorsque W est Ti ou Sn alors  $k=6$ .

20

10) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique répond à la formule (VIII) suivante :



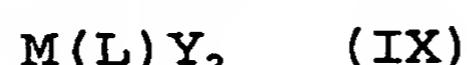
25

dans laquelle H représente un atome d'hydrogène, M et L ont la même signification que dans la formule (II) définie à la revendication 2;

Y représente un anion, tel que  $ClO_4^-$ ,  $BF_4^-$ ,  $PF_6^-$ .

30

11) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique répond à la formule (IX) suivante :



dans laquelle M et L ont la même signification que dans la formule (II) définie à la revendication 2 et Y représente un anion, tel que  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ .

5 12) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le complexe diphosphino-métallique répond à la formule (X) suivante :



10 dans laquelle M et L ont la même signification que dans la formule (II) définie à la revendication 2 et Y représente un anion, tel que  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ .

15 13) Un complexe diphosphino-métallique de formules (II), (III), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) ou (X), définies à l'une des revendications 2 à 12.

14) Utilisation d'un complexe diphosphino-métallique selon la revendication 13 comme catalyseur dans un procédé de catalyse asymétrique.

20 15) Utilisation selon la revendication 14, caractérisé en ce que le procédé de catalyse asymétrique est un procédé d'isomérisation asymétrique.

25 16) Utilisation selon la revendication 14, caractérisé en ce que le procédé de catalyse asymétrique est un procédé d'hydrogénération asymétrique.

30 17) Utilisation d'un complexe diphosphino-métallique selon la revendication 13 comme catalyseur dans un procédé d'hydrogénération asymétrique de composés insaturés porteurs de groupements fonctionnels de formule (XVI) suivante :



dans laquelle :

A et B, sont différents et choisis parmi un groupement alkyle en  $C_{1-5}$ , un groupement aryle, un groupement hydroxycarbonyle en  $C_{1-7}$ , un groupement alkoxy carbonyle en  $C_{1-7}$ , un groupement aryloxycarbonyle en  $C_{1-10}$ , un groupement alogenoalkyle en  $C_{1-7}$ , un groupement hétéroaryl, un groupement cycloalkyle saturé ou non, Lesdits groupements Alkyle, aryle, cycloalkyle comprenant éventuellement un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène comme le chlore, le fluor, le brome, un groupe  $-NO_2$ , un alkyl en  $C_{1-5}$ , un alkoxy en  $C_{1-5}$ , un cycloalkyle en  $C_{1-7}$ , fusionné ou non, un groupe aryle, fusionné ou non, éventuellement substitué par un halogène, un alkyl en  $C_{1-5}$ , un alkoxy en  $C_{1-5}$ , lesdits groupements alkyle, cycloalkyl, aryl comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, N ou Si,

Ou encore A et B forment ensemble un groupement alkyle substituée en  $C_{2-6}$ , un groupement cycloalkyle en  $C_{3-9}$ , saturé ou non, un groupement aryle en  $C_{5-10}$ , lesdits groupements étant éventuellement substitués par un alkyle en  $C_{1-5}$ , un halogène, un hydroxy, un alkoxy en  $C_{1-5}$ , un amino tel que  $NH_2$ ,  $NHR_4$ ,  $N(R_4)_2$ , un sulfino, un sulfonyle, où  $R_4$  représente un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, lesdits groupements alkyle, cycloalkyle, aryle comprennant éventuellement un ou plusieurs hétéroatome tel que O, N, S, Si ;

Q représente un oxygène, un groupe  $-NR_{16}$ ,  $-NOR_{16}$  ou  $-C(R_{16})_2$ , où  $R_{16}$  est choisi parmi un alkyl en  $C_{1-5}$ , un groupement aryl, un groupement hétéroaryl substitué par un alkyle en  $C_{1-4}$ .

5           18) Procédé d'hydrogénéation asymétrique d'un composé de formule (XVI) définie dans la revendication 17, caractérisée en ce qu'il comprend le traitement dudit composé de formule (XVI), dans un solvant approprié, en présence d'un complexe selon la revendication 13, en tant que catalyseur.

10          19) Procédé selon la revendication 18, caractérisé en ce que les conditions opératoires sont les suivantes :

- Une température comprise entre 0 et +150 °C.
- Une pression d'hydrogène entre 1 et 100 bars.
- Une quantité de catalyseur par rapport à la quantité de composé de formule (XVI) comprise entre 1/50000 et 1/10, de préférence comprise 10/10000 et 1/10, tout préférentiellement 10/100 et 1/10.

20          20) Procédé selon l'une des revendications 19 ou 18, caractérisé en ce que la durée d'hydrogénéation est supérieure ou égale à 1 heure.

25          21) Procédé selon l'une des revendications 18 à 20, caractérisé en ce que la concentration du composé de formule (XVI) dans le solvant est comprise entre 0,1 et 2 moles/litre.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No  
PCT/FR 01/02550

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07F9/50 C07F15/00

B01J31/24

C07B53/00

//C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07F B01J C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 002 801 A (SOLVIAS AG) 24 May 2000 (2000-05-24) the whole document ---	1-21
A	EP 0 647 648 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 12 April 1995 (1995-04-12) the whole document ---	1-21
A	WO 93 15090 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 5 August 1993 (1993-08-05) cited in the application the whole document ---	1-21
A	WO 93 15089 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 5 August 1993 (1993-08-05) the whole document ---	1-21



Further documents are listed in the continuation of box C



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 December 2001

Date of mailing of the international search report

03/01/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beslier, L

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/FR 01/02550

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 01 21625 A (THE PENN STATE RESEARCH FOUNDATION) 29 March 2001 (2001-03-29) * revendication 1; revendication 18: ligands de formules L8, L22, L24 et L32; revendications 19, 25 29 *	1-21

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No PCT/FR 01/02550	
-----------------------------------	--

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 1002801	A	24-05-2000	EP JP US	1002801 A1 2000154156 A 6281390 B1	24-05-2000 06-06-2000 28-08-2001
EP 647648	A	12-04-1995	AT DE DK EP ES JP US	177427 T 59407903 D1 647648 T3 0647648 A1 2130321 T3 7149777 A 5516944 A	15-03-1999 15-04-1999 27-09-1999 12-04-1995 01-07-1999 13-06-1995 14-05-1996
WO 9315090	A	05-08-1993	AT AT WO WO CN DE DE DK DK EP EP EP EP ES ES JP JP JP US US US AT DE DK EP ES JP US AT DE DK EP ES JP US AT DE DK EP ES JP US AT DE DK EP ES JP US AT DE DK EP ES JP US AT DE DK EP ES JP JP JP US	179981 T 179176 T 9315090 A1 9315091 A1 1079960 A ,B 59309523 D1 59309570 D1 583433 T3 579797 T3 0553778 A1 0583433 A1 0579797 A1 2132215 T3 2131575 T3 6016634 A 6506475 T 6506485 T 5457219 A 5430191 A 5514805 A 142191 T 59303616 D1 565975 T3 0565975 A2 2091509 T3 6025035 A 5600015 A 203242 T 59310189 D1 570764 T3 0570764 A2 6032780 A 5750690 A 185346 T 59309812 D1 574783 T3 0574783 A2 2138605 T3 2788841 B2 6065240 A 5374727 A	15-05-1999 15-05-1999 05-08-1993 05-08-1993 29-12-1993 27-05-1999 17-06-1999 01-11-1999 25-10-1999 04-08-1993 23-02-1994 26-01-1994 16-08-1999 01-08-1999 25-01-1994 21-07-1994 21-07-1994 10-10-1995 04-07-1995 07-05-1996 15-09-1996 10-10-1996 14-10-1996 20-10-1993 01-11-1996 01-02-1994 04-02-1997 15-08-2001 23-08-2001 05-11-2001 24-11-1993 08-02-1994 12-05-1998 15-10-1999 11-11-1999 13-03-2000 22-12-1993 16-01-2000 20-08-1998 08-03-1994 20-12-1994
WO 9315089	A	05-08-1993	AT WO DE DK	165361 T 9315089 A1 59308424 D1 582692 T3	15-05-1998 05-08-1993 28-05-1998 25-01-1999

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No

PCT/FR 01/02550

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9315089	A		EP 0582692 A1 ES 2116435 T3 JP 6506484 T US 5508438 A	16-02-1994 16-07-1998 21-07-1994 16-04-1996
WO 0121625	A	29-03-2001	AU 7590600 A WO 0121625 A1	24-04-2001 29-03-2001

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dé Internationale No  
PCT/FR 01/02550

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C07F9/50 C07F15/00 B01J31/24 C07B53/00 //C07M7:00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07F B01J C07B

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 1 002 801 A (SOLVIAS AG) 24 mai 2000 (2000-05-24) 1e document en entier ---	1-21
A	EP 0 647 648 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 12 avril 1995 (1995-04-12) 1e document en entier ---	1-21
A	WO 93 15090 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 5 août 1993 (1993-08-05) cité dans la demande 1e document en entier ---	1-21
A	WO 93 15089 A (F HOFFMANN-LA ROCHE AG) 5 août 1993 (1993-08-05) 1e document en entier ---	1-21
		-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 décembre 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/01/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Beslier, L

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

International No  
PCT/FR 01/02550

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
E	WO 01 21625 A (THE PENN STATE RESEARCH FOUNDATION) 29 mars 2001 (2001-03-29) * revendication 1; revendication 18: ligands de formules L8, L22, L24 et L32; revendications 19, 25 29 *	1-21

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

 C Internationale No  
 PCT/FR 01/02550

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 1002801	A	24-05-2000	EP JP US	1002801 A1 2000154156 A 6281390 B1		24-05-2000 06-06-2000 28-08-2001
EP 647648	A	12-04-1995	AT DE DK EP ES JP US	177427 T 59407903 D1 647648 T3 0647648 A1 2130321 T3 7149777 A 5516944 A		15-03-1999 15-04-1999 27-09-1999 12-04-1995 01-07-1999 13-06-1995 14-05-1996
WO 9315090	A	05-08-1993	AT AT WO WO CN DE DE DK DK EP EP EP EP ES ES JP JP JP US US US AT DE DK EP ES JP US AT DE DK EP JP US AT DE DK EP JP US AT DE DK EP ES JP US AT DE DK EP JP US AT DE DK EP ES JP JP US	179981 T 179176 T 9315090 A1 9315091 A1 1079960 A ,B 59309523 D1 59309570 D1 583433 T3 579797 T3 0553778 A1 0583433 A1 0579797 A1 2132215 T3 2131575 T3 6016634 A 6506475 T 6506485 T 5457219 A 5430191 A 5514805 A 142191 T 59303616 D1 565975 T3 0565975 A2 2091509 T3 6025035 A 5600015 A 203242 T 59310189 D1 570764 T3 0570764 A2 6032780 A 5750690 A 185346 T 59309812 D1 574783 T3 0574783 A2 2138605 T3 2788841 B2 6065240 A 5374727 A		15-05-1999 15-05-1999 05-08-1993 05-08-1993 29-12-1993 27-05-1999 17-06-1999 01-11-1999 25-10-1999 04-08-1993 23-02-1994 26-01-1994 16-08-1999 01-08-1999 25-01-1994 21-07-1994 21-07-1994 10-10-1995 04-07-1995 07-05-1996 15-09-1996 10-10-1996 14-10-1996 20-10-1993 01-11-1996 01-02-1994 04-02-1997 15-08-2001 23-08-2001 05-11-2001 24-11-1993 08-02-1994 12-05-1998 15-10-1999 11-11-1999 13-03-2000 22-12-1993 16-01-2000 20-08-1998 08-03-1994 20-12-1994
WO 9315089	A	05-08-1993	AT WO DE DK	165361 T 9315089 A1 59308424 D1 582692 T3		15-05-1998 05-08-1993 28-05-1998 25-01-1999

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationale No  
PCT/FR 01/02550

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9315089	A	EP 0582692 A1 ES 2116435 T3 JP 6506484 T US 5508438 A	16-02-1994 16-07-1998 21-07-1994 16-04-1996
WO 0121625	A	29-03-2001	AU 7590600 A WO 0121625 A1
			24-04-2001 29-03-2001

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**